In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful













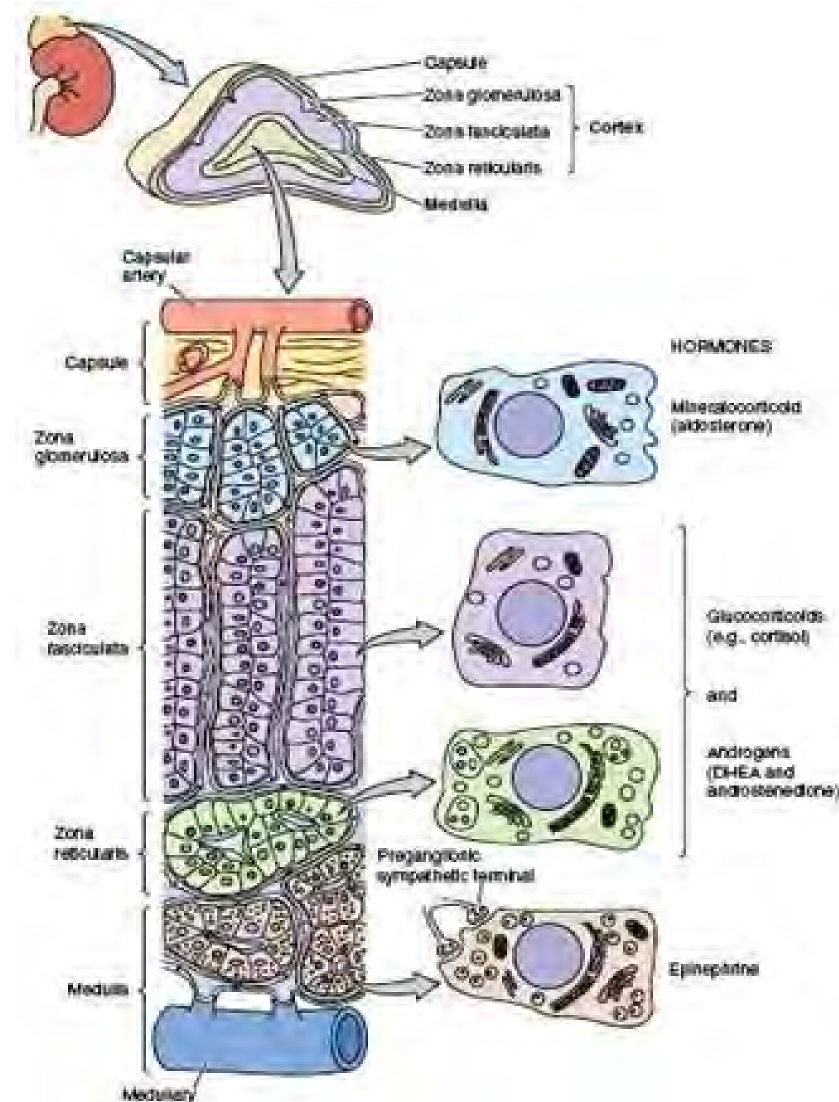
Faculté de médecine d'alger
2ème Année de Médecine
2013-2014

HORMONES DE LA MEDULLOSURRENALE:
LES CATECHOLAMINES

CHIKOUCHE AMMAR

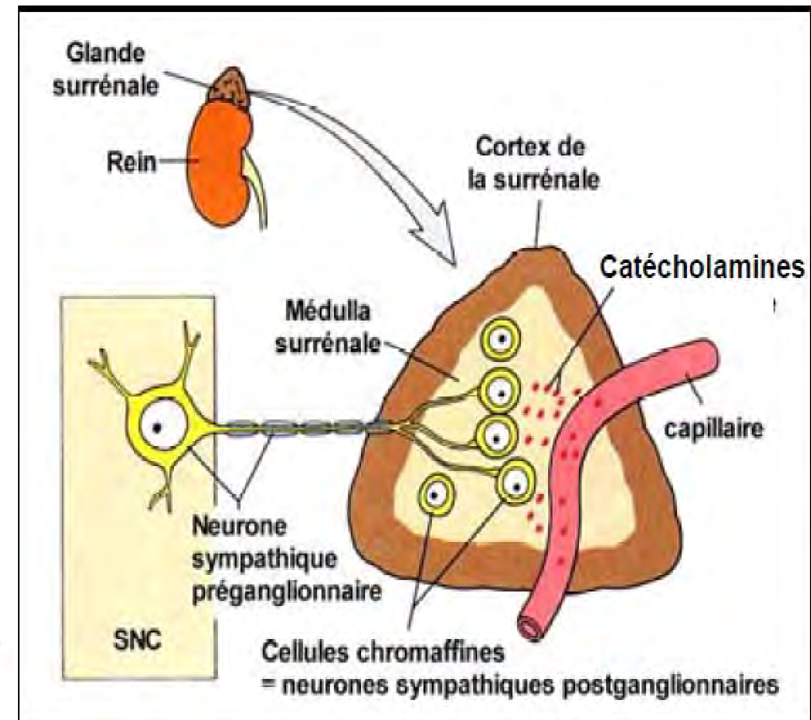
Les glandes surrénales

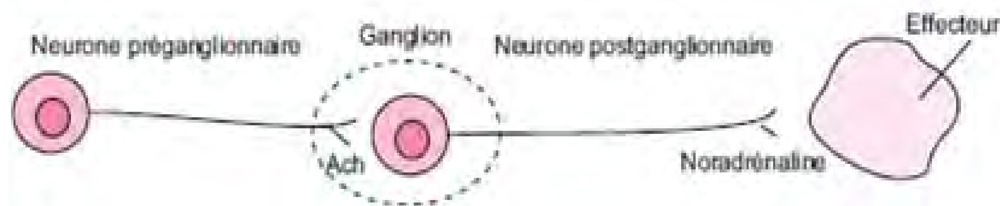
- Glandes surrénales=2 petites structures pyramidales au sommet des reins
- 1 glande surrénale: association anatomiquement de 2 glandes à origine et fonction différentes.
- Périphérie: zone jaunâtre la corticosurrénale
- Zone centrale rougeâtre, très vascularisée: la "médullosurrénale " dérivée du neuroectoderme (des crêtes neurales); qui élabore des catécholamines.

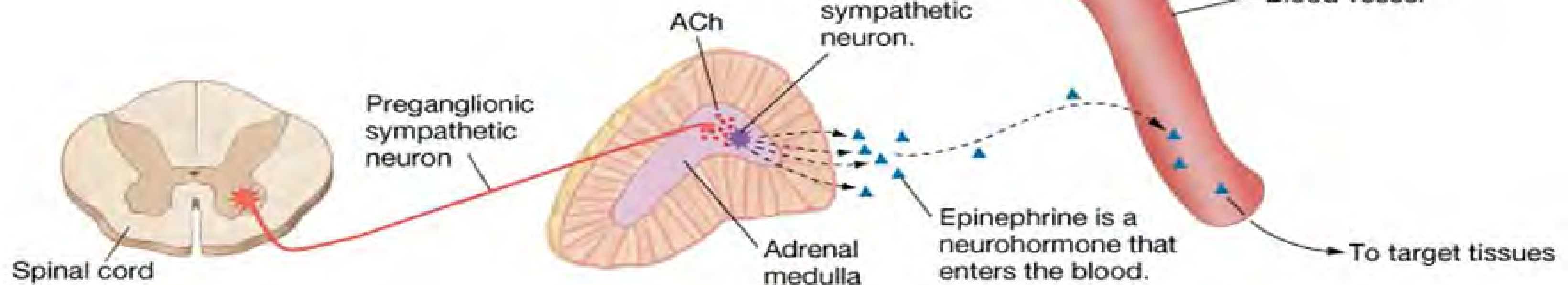


La médullosurrénale

- La médullosurrénale appartient au système sympathique (considérée comme un ganglion sympathique avec une évolution endocrinienne)
- L'unité fonctionnelle: la cellule chromaffine = cellule neuroendocrine.
- Les hormones, appelées les catécholamines, sont libérées en réponse à des stimulations nerveuses.





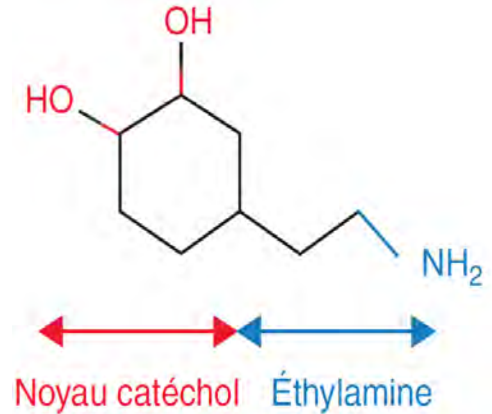


Les Catécholamines (CA)

- Les catécholamines, sont les hormones fabriquées par la médullosurrénale sont au nombre de 3:
- Adrénaline: 80% des secrétions de la médullosurrénalienne (hormone +++).
- Noradrénaline: 16% des secrétions: Neurotransmetteur
- Dopamine 4% = Précurseur et Neurotransmetteur

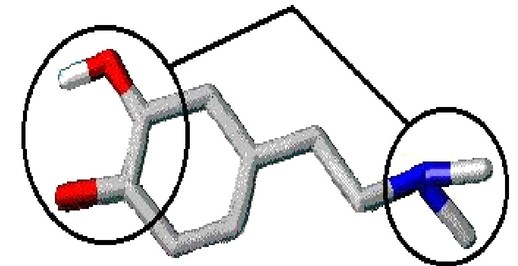
- Remarques: Au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques, on trouve uniquement de la noradrénaline (N-ohne-radical= Azote sans radical).

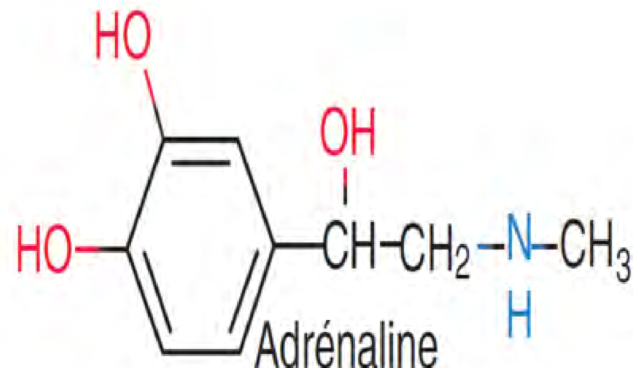
Structure des catécholamines

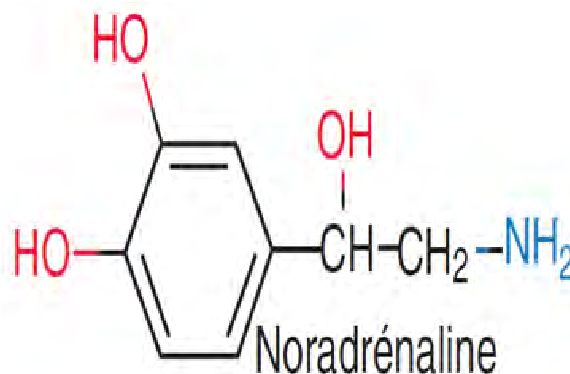


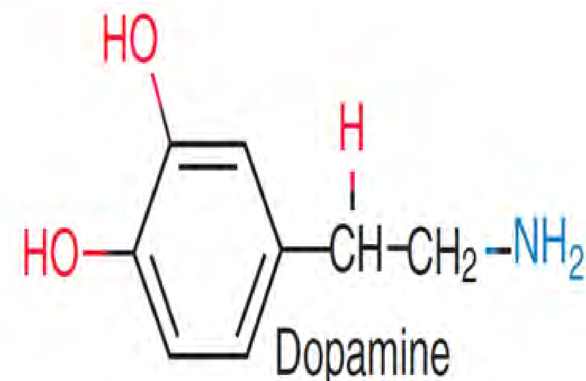
- Les catécholamines (3):
- Sont des dérivés 3, 4-dihydroxy phényléthylamine
- Constituées d'un noyau catéchol et de l'éthylamine.
- Possèdent une fonction **amine**

  et 2 fonctions **hydroxyles**.

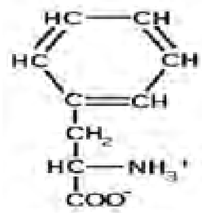




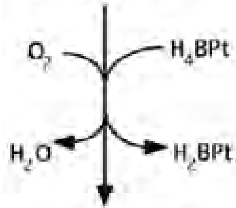




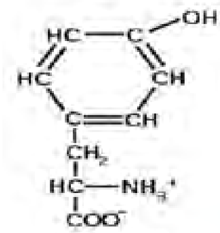
Biosynthèse des catécholamines

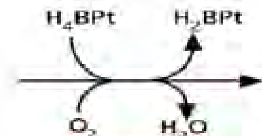


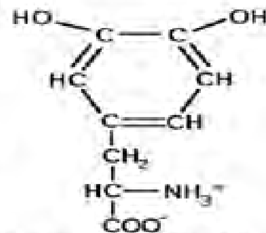
Déficit en phénylalanine hydroxylase =>phénylcétonurie

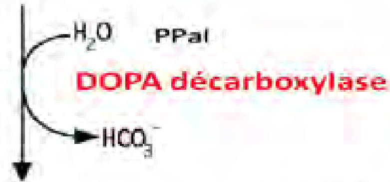


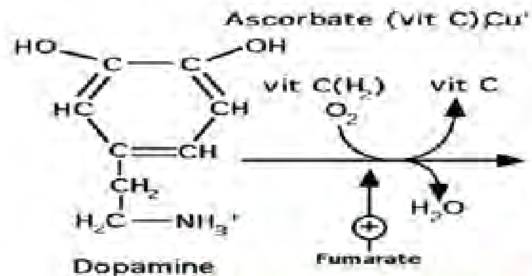
- O_2= *oxygène respiratoire*
- *Fe++= fer ferreux*
- *H4BPt= tétrahydrobioptérine: coenzyme donneur d'hydrogène.*
- *Ppal= phosphate de pyridoxal*
- *S-Ado-Met= S-adénosyl- méthionine: coenzyme transporteur de radicaux méthyles.*
- *S-Ado-HomoCys=S-adénosyl-homocystéine.*

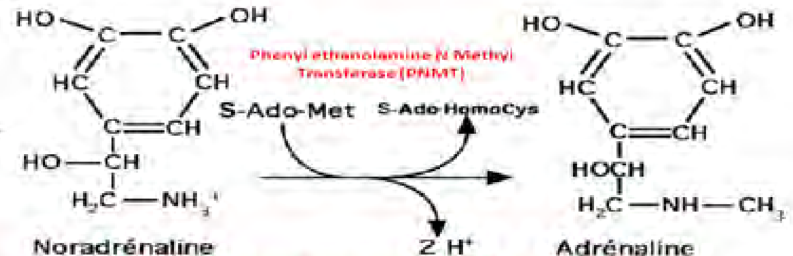












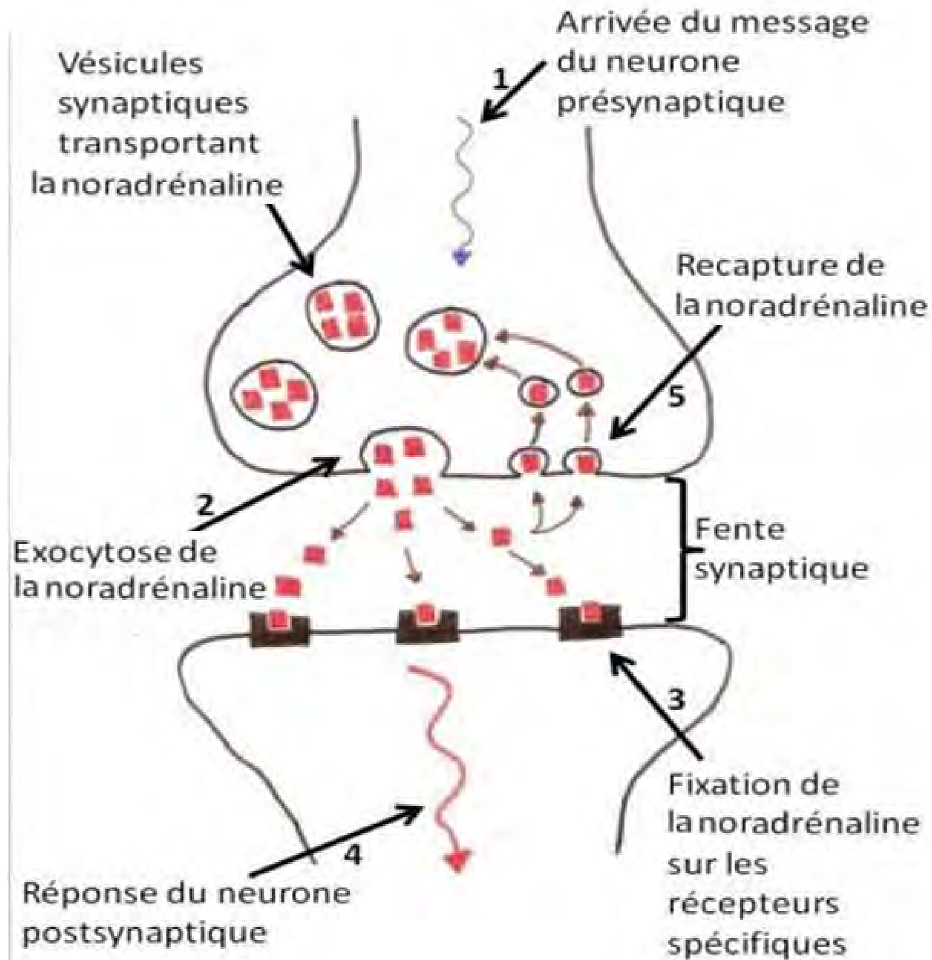
Stockage

- Le stockage des catécholamines est assuré par des vésicules spécifiques, à corps dense, contenues dans les neurones et les cellules chromaffines de la médullosurrénale.
- Dans la médullosurrénale, 80 % des catécholamines stockées par les granules chromaffines sont représentées par l'adrénaline.
- Dans les vésicules synaptiques des neurones noradrénergiques périphériques et centraux stockent principalement la noradrénaline qui est le neuromédiateur.
- La libération dans les deux cas s'effectue par exocytose sous l'effet de l'influx nerveux émanant des neurones préganglionnaires acétyl-cholinergiques.
- Sécrétion de 10-15 mg/j

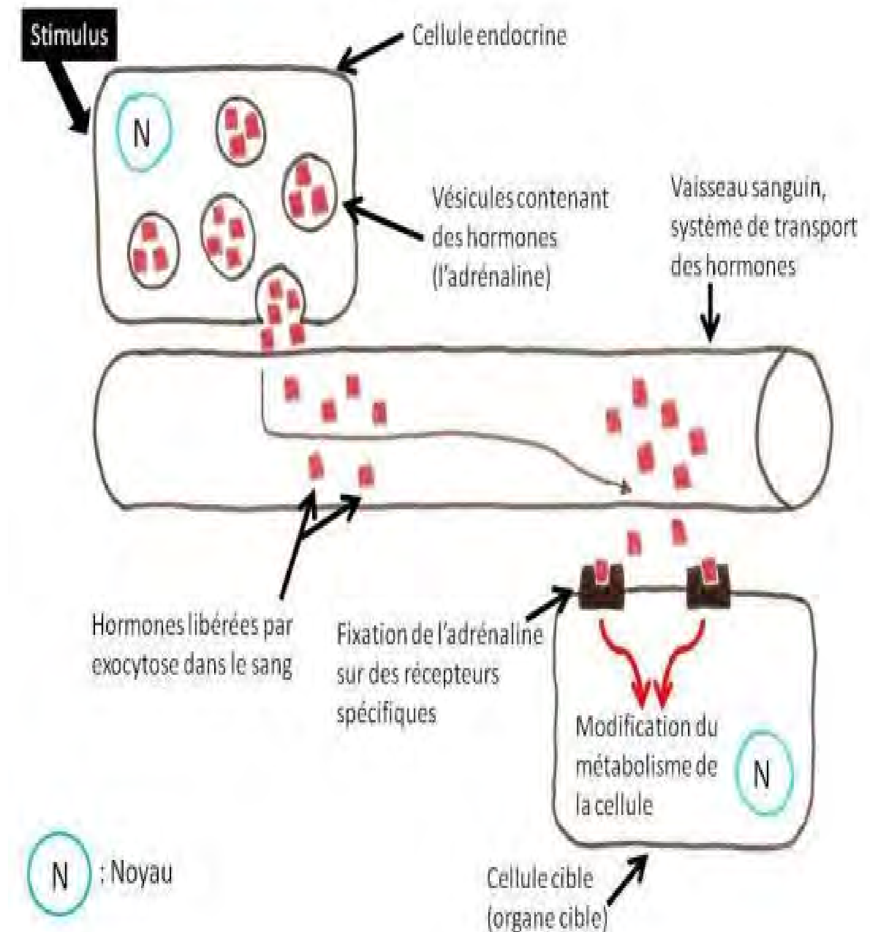
Localisation tissulaire		
Médullosurrénale = riche en catécholamines	Fibres postsynaptiques sympathiques: tissus à innervation sympathique (cœur, Vx)	Cerveau
Ad>>>norAd	NorAd uniquement.	NorAdr, Dopamine >>>Ad

Libération des catécholamines

Fonctionnement synaptique

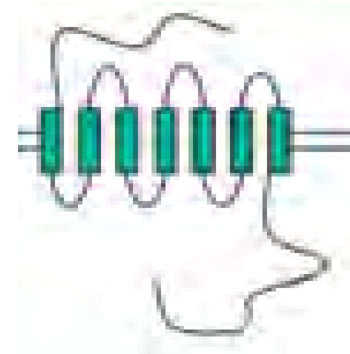


Communication hormonale



Les catécholamines circulantes

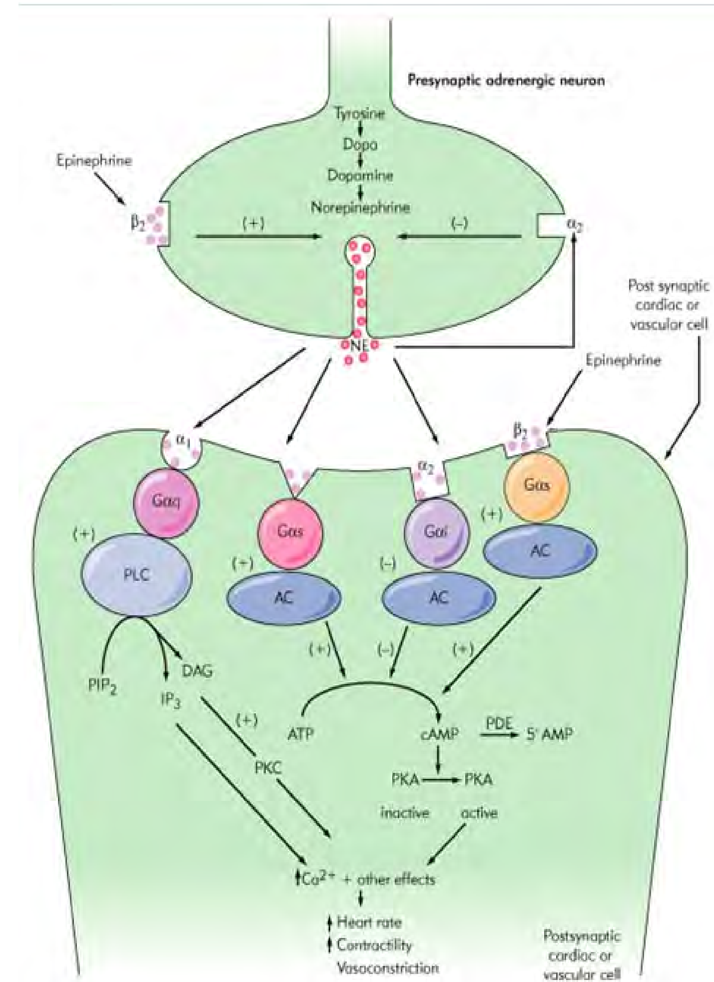
- Les concentrations plasmatiques des CA sont **variables** et dépendent de l'état physiologique de l'individu.
- Une partie des CA est liée aux protéines. Une autre partie est libre.
- La NA est 5 à 10 fois plus élevée que l'adrénaline dans le sang.
- La NA provient des terminaisons sympathiques.
- Il existe une adrénalinémie physiologique basale de 2-3 mg/j dont l'origine est due à l'activité de la médullosurrénale.
- La demi-vie plasmatique est très courte de l'ordre de quelques secondes (02 mns).



Mode d'action des catécholamines

Voie de signalisation

- Mêmes effets que la stimulation du SN sympathique.
- Les réponses des organes à la NA et à l'adrénaline sont transmises par l'interaction des CA avec des récepteurs adrénergiques (récepteurs membranaires à 7 domaines transmembranaires).
- Sur la base de critères pharmacologiques, on les subdivisent en 2 types alpha et bêta, eux-mêmes subdivisés en α1 et α2, et en β1 et β2 (β3 découverte récente).
- Le système sympathique et la MS sont actifs en continu et donne un tonus sympathique.



Effets physiologiques des différents récepteurs

- Par la présence de récepteurs adrénergiques au niveau des organes cibles.
- Spécificité des récepteurs ; d'organes et d'hormones.

Type de récepteur	Effet intracellulaire	Localisation	Effet
Alpha1	Activation de la phospholipase C	-Vaisseaux sanguins desservant les muqueuses ; la peau ; reins ; viscères	-Chronotrope + et Inotrope + (Augmente la fréquence et la force cardiaques) - Vasoconstriction - contraction des viscères - Mydriase
Alpha 2	Inhibition de l'adényl cyclase	-Membranes des terminaisons axonales adrénergiques	-Inhibition de libération de l'insuline
Bêta 1	Activation de l'adényl cyclase	- Coeur ; tissu adipeux -	-Chronotrope + et Inotrope + - Lipolyse
Bêta 2	Activation de l'adényl cyclase	-Reins ; bronches ; foie ; vaisseaux sanguins du cœur et des muscles squelettiques et autres organes cibles du sympathique	-Sécrétion de rénine ; -Glycogénolyse , néoglycogénése -Vasodilation bronchodilatation); -Relâchement des muscles lisses; l'intestin tractus urinaire et myomètre

Chronotrope = fréquence cardiaque; chronotrope+ = accélération de la fréquence cardiaque
Inotrope = puissance de contraction; inotrope+ = augmentation de la contractilité

Actions métaboliques et biochimiques

- Hormone de réponse au stress, l'adrénaline augmente le taux de l'AMPc dans les cellules-cibles, ce qui entraîne les effets suivants:
- Effet sur le métabolisme des glucides: **↑glycémie**
  - activation de la glycogénolyse, activation de la gluconéogenèse (action antagoniste de celle de l'insuline) et inhibition de la glycogénogénèse.
  - Inhibe la sécrétion d'insuline, mais augmente la sécrétion de glucagon (adrénaline).
- Effet sur le métabolisme des lipides.
  - Augmentation de la lipolyse (lipase hormono-sensible) et inhibition de la lipogenèse.

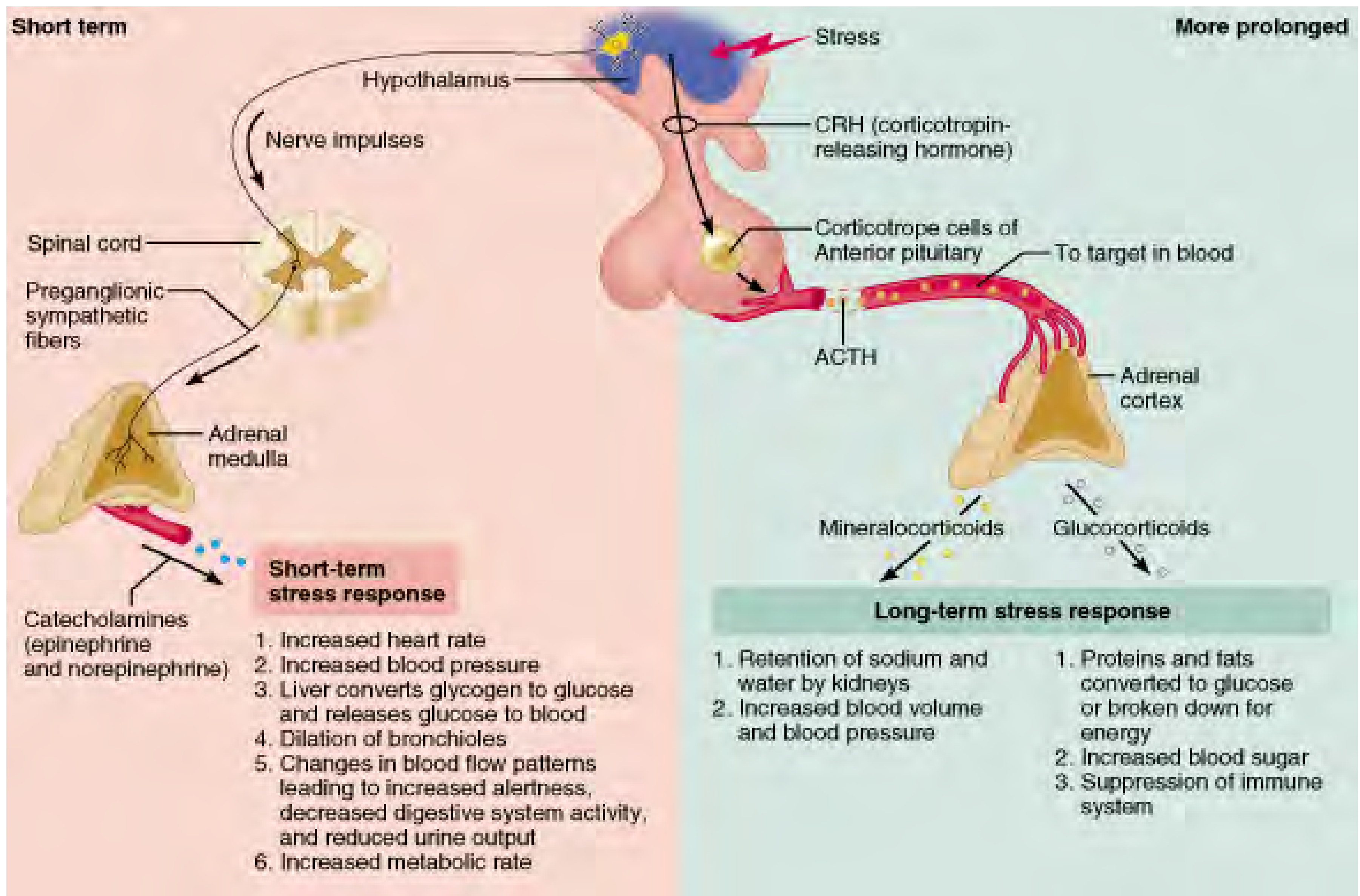
Actions métaboliques et biochimiques

- L'effet global qui est essentiellement le fait des récepteurs Bêta est de stimuler la dégradation des substrats.
- Conséquence:
  - une hyperglycémie,
  - une hyperlactacidémie,
  - une hyperlipidémie
  - une augmentation de la consommation d'oxygène (effet sympathomimétique avec acccélèration cardiaque).

Effets sur la sécrétion hormonale

- Les CA régulent la sécrétion d'un certain nombre d'hormones:
- L'appareil juxta glomérulaire a une innervation sympathique abondante et soit l'adrénaline, soit la stimulation nerveuse rénale **augmente la sécrétion de rénine**.
- La stimulation des nerfs splanchniques **diminue la sécrétion d'insuline (effet α) et augmente de façon simultanée la sécrétion de glucagon (effet β**).
- Les CA stimulent la synthèse et la libération des **hormones thyroïdiennes.**

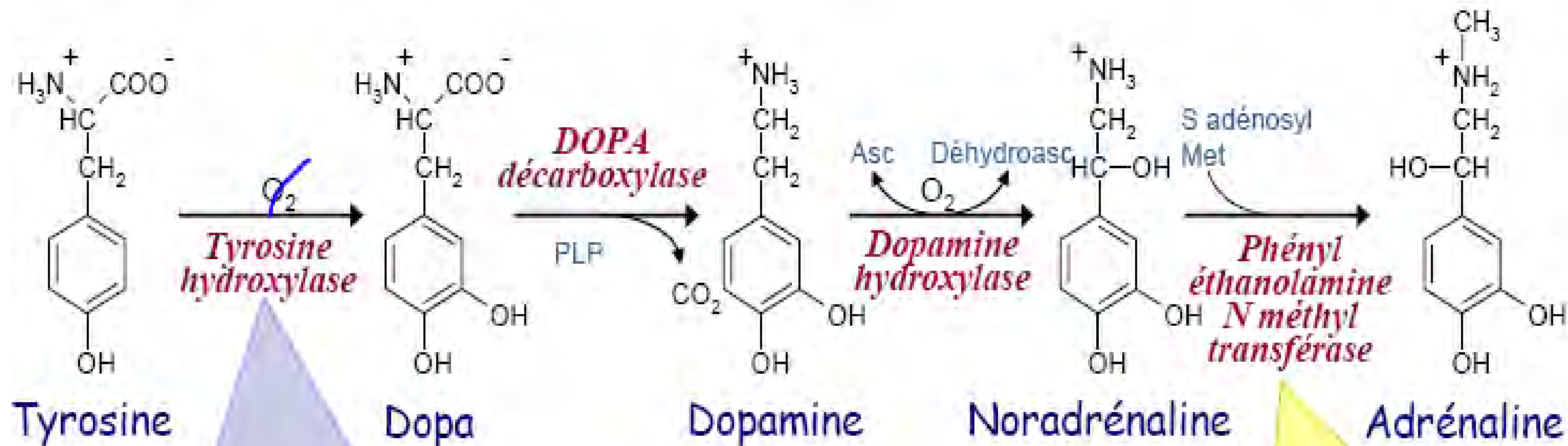
Réponse au stress



Régulation de l'activité de la MS :

- Elle est nerveuse et dépend du SN sympathique.
- La sécrétion basale peut être augmentée par différents stimuli ; qui peuvent être:
  - hypotension artérielle; hypoxie ; hypercapnie.
  - hypoglycémie ; hypothermie (froid).
  - douleur ; émotion ; stress
- Auto régulation par rétrocontrôle soit par :
  - Action directe de l'hormone sur les centres régulateurs ;
  - Le rétrocontrôle biochimique sur la **tyrosine hydroxylase**.
- Rôle des hormones dans la synthèse des catécholamines :
  - Cortisol : stimule la **phényl éthanolamine N méthyl transférase**.

Étape enzymatique de régulation



Etape régulée

Interconversion enz. actif ↔ enz. inactif

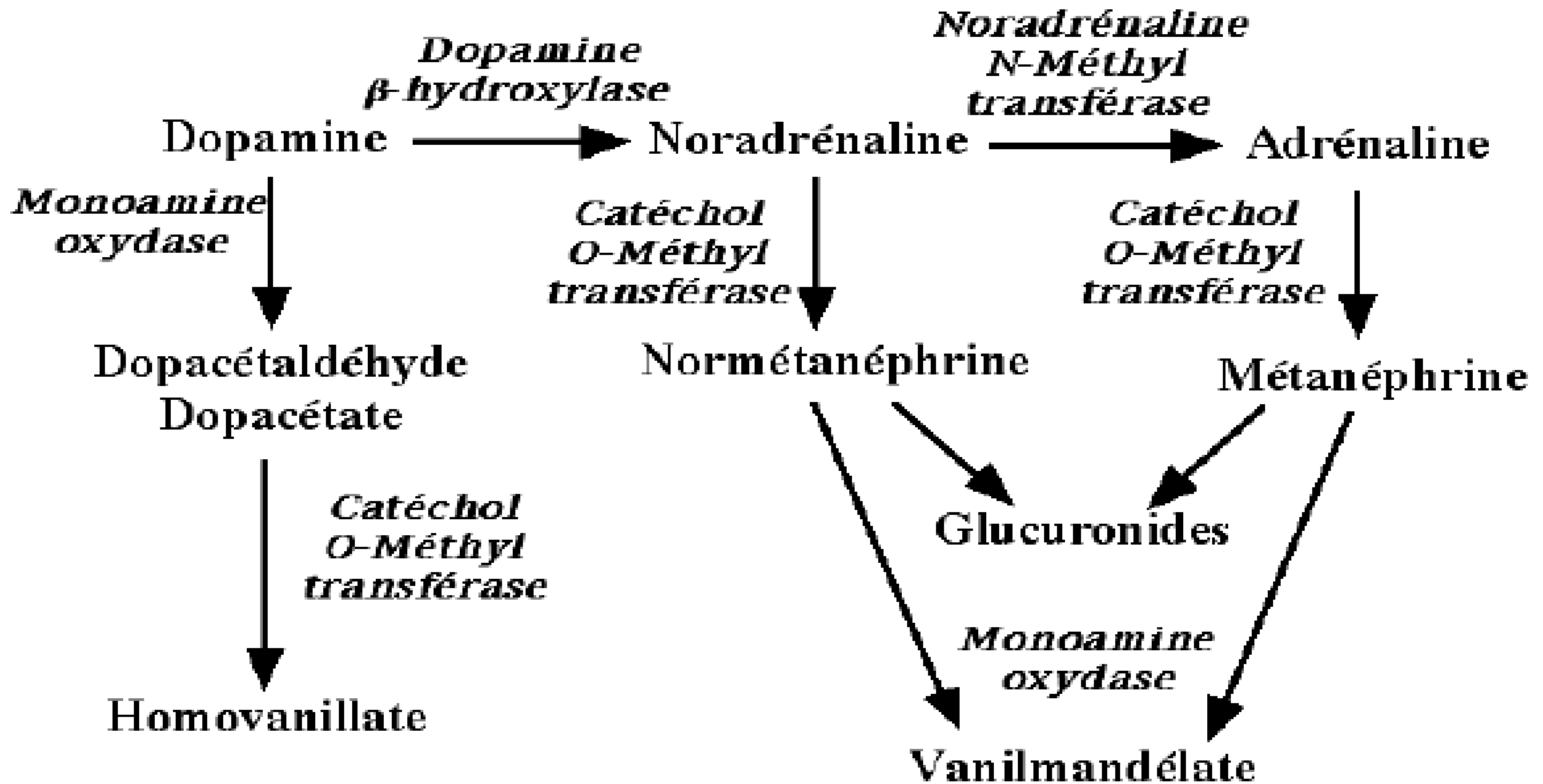
- activité ↑ par influx nerveux (phosphorylation dépendante de l'AMPc, de Ca^{2+} ou du DAG
- activité ↓ par DOPA et norAd → rétro contrôle

Etape spécifique

- des cellules chromaffines (médullo surrénale)
- de certains neurones (SNC, rétine)

Activité contrôlée par cortisol

Catabolisme des catécholamines et élimination



- Le catabolisme des catécholamines est catalysé par deux enzymes : la **monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyl transférase (COMT).**
- Les composés éliminés dans les urines sont **les métanéphrines** conjuguées à l'acide glucuronique (glucuronides), **l'acide vanilmandélique (VMA)** et **l'acide homovanilique (HVA).**

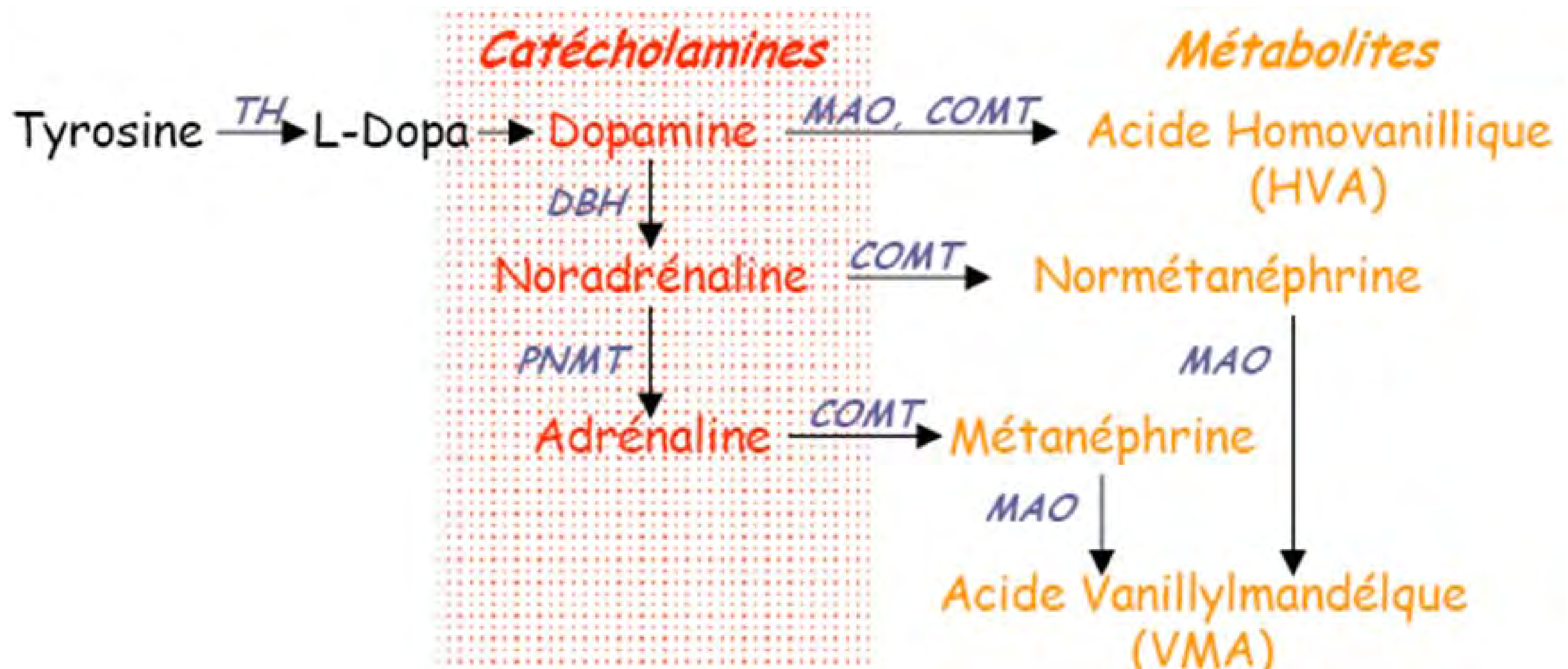
Les enzymes de dégradation

- 1)-La **MAO (mono-aminoxydase)** une Enzyme (flavoprotéine à FAD) de la membrane externe des mitochondries, désamine la dopamine en aldéhyde et les méthoxyamines en VMA (acide vanilmandélique).
  - Il existe deux formes de monoamine oxydase (MAO) :
    - la MAO-A, digestive, qui oxyde les amines au cours de la digestion, pour éviter l'action pharmacologique d'amines contenues dans les aliments.
    - la MAO-B, cérébrale, qui oxyde les amines biologiques de notre métabolisme.

- 2)- La **COMT (catéchol-O-méthyltransférase)** , transforme les catécholamines en méthoxyamines: normétadrénaline (NMN) et métadrénaline (MN) et la dopacétaldéhyde en HVA (acide homovanilique.

Conséquence: exploration biologique

- Catécholamines ou métabolites plasmatiques
  - Essentiellement reflet instantané de la sécrétion
  - Circulent sous forme liée
  - Demi vie plasmatique: ≈ 2 min
- Métabolites urinaires
  - Reflet intégré de la sécrétion de la médullo surrénale par 24 h.



Exploration biochimique du métabolisme des catécholamines

- Les deux indications majeures de l'exploration biochimique du métabolisme des catécholamines sont
  - le dépistage et la surveillance des tumeurs neuro-endocriniennes
    - Phéochromocytome et
    - Neuroblastome).

- Les métabolites les plus importants à doser sont l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine, les métanéphrines, HVA et VMA.

Prélèvement: Précautions

- **Sang (plasma)= catécholamines**
  - Variations nycthémérales importantes des catécholamines,
  - Impact de l'état nutritionnel, de l'activité physique et des conditions émotionnelles = respecter des conditions de prélèvement strictes.
  - Un régime alimentaire excluant chocolat, bananes, agrumes et comprenant une consommation modérée de thé et de café dans les 48 heures précédant le prélèvement s'impose et Stop médicaments
  - Prélèvement se fait en position couchée après un Repos strict de 20 minutes

Prélèvement: Précautions

- **Urines**
  - Doivent être recueillies pendant 24 heures dans un bocal acidifiées par 10 ml d'une solution d'HCl 6N
  - Si possible 3 jours de suite.
  - Les prélèvements doivent être acheminés le plus rapidement possible au laboratoire où ils seront conditionnés et éventuellement congelés si le dosage doit être différé ou transféré.

- **Stabilité**
  - Les catécholamines plasmatiques restent stables entre 3 et 5 heures après le prélèvement recueilli sur héparine à + 4°C.
  - La congélation à - 20°C permet de garder les catécholamines stables dans le plasma ou dans l'urine pendant au moins 3 semaines .

Médicaments interférents dans les dosages

Augmentation

- Anti-parkinsoniens :
  - lévodopa : prolopa
- Anti-hypertenseurs :
  - nifédipine (adalat®), bêta-bloquants
  - methyldopa
- Anti depresseurs :
  - tricycliques, inhibiteurs recapture de la sérotonine
  - IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase)
- Anti-psychotiques :
  - phénothiazines, chlopromazine
- Autres :
  - sympathicomimétiques, théophylline

Diminution

- Clonidine (antihypertenseur)

Méthodes de dosage

- La **chromatographie liquide haute performance couplée à la détection électrochimique (HPLC-ED)** est la méthode la plus performante et la plus spécifique.

- Elle doit être préférée à toutes les autres méthodes (fluorimétrie, spectrophotométries, dosage radio-enzymatique)

Dosages effectués et sensibilités

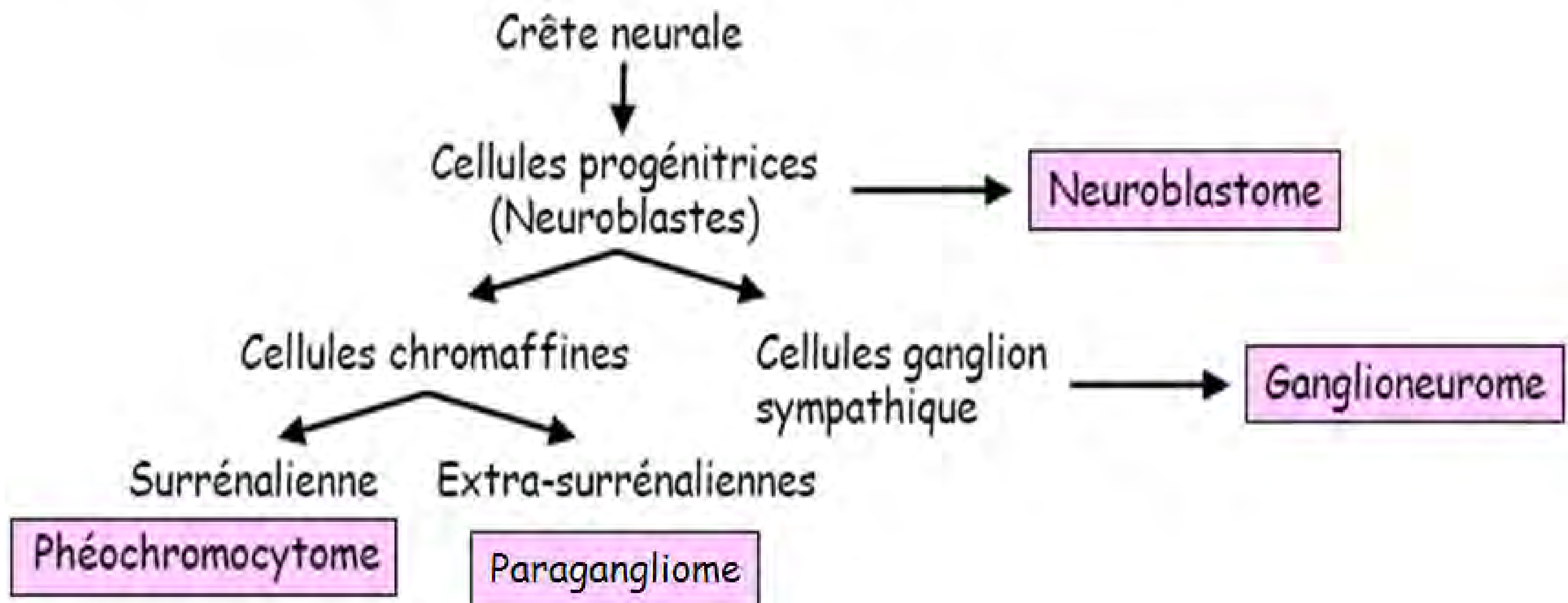
- Dans le sang: on peut doser les Métanéphrines et les Catécholamines
- Dans les urines des 24h, on peut doser:
  - Catécholamines: Adrénaline (AD), Noradrénaline (NA) et Dopamine (DA)
  - Méthoxyamines: Métanéphrine (métadrénaline ou MN) et normétanéphrine (normétadrénaline ou NMN)
  - L'acide vanilmandélique (VMA)
- Le dosage des catécholamines (NA et AD) détecte 80% des phéochromocytomes. La DA est augmentée de façon inconstante.
- Le dosage de VMA n'en détecte que 60%
- Seul le dosage des méthoxyamines (NMN et MN) a une fiabilité voisine de 100%.
- Ces données ne sont valables que pour les dosages par CLHP-DE.

Les valeurs usuelles

Paramètres	Sang		Urines	
	Pg/ml	nmol/l	µg/24h	nmol/24h
Noradrénaline (NA)	245 ± 51	1,5 ± 0,3	153 ± 23	1,5 ± 0,3
Adrénaline (A)	41 ± 6	0,22 ± 0,04	22±6	120 ± 33
Dopamine (DA)	<50	<0,33	1197 ± 179	7840 ± 1180
Normétadrénaline (NMN)			209 ± 15	1140 ± 82
Métadrénaline (MN)			135 ± 32	685 ± 162
Acide vanilmandélique (AVM)			2,1 ± 0,27	10206 ± 1364
Acide homovanilique (HVA)			2,2 ± 0,30	12100 ± 1650

Les valeurs à titre d'exemple

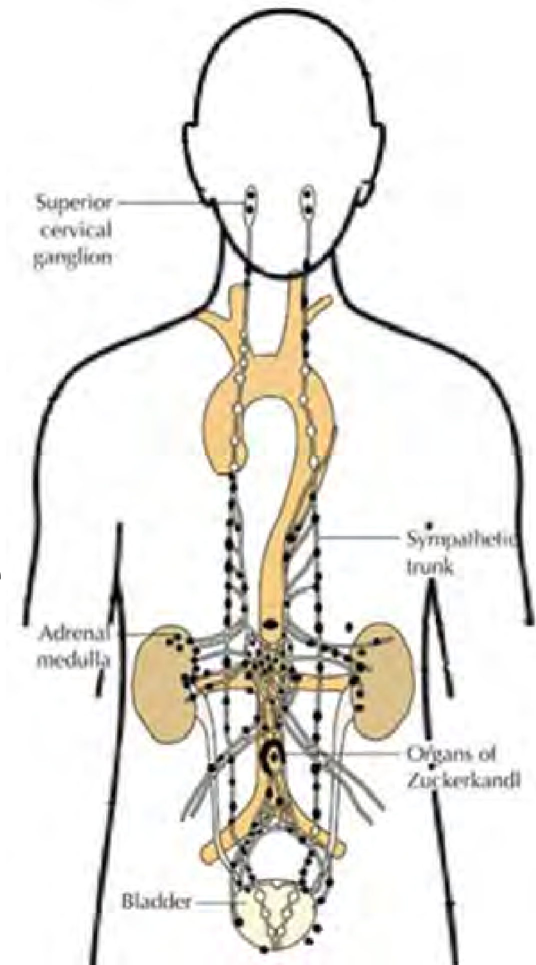
Physiopathologie



Phéochromocytome

- Les phéochromocytomes sont des tumeurs issues des cellules chromaffines (phéochromocytes) de la médullosurrénale (= phéochromocytomes) ou extra-surrénales (= paragangliomes), secrétant des catécholamines.
- 90% de ces tumeurs sont bénignes,
- 10% sont malignes (phéochromoblastomes).
- Environ 25-30% des cas sont Familiaux et/ou l'expression d'une Maladie Génétique
- Cliniquement, elles s'accompagnent fréquemment d'hypertension artérielle (permanente ou paroxystique).
- La présence de la triade: céphalées, sueurs, tachycardie chez un hypertendu oriente le diagnostic (diag biologique indispensable).
- L'incidence est d'environ 0,1% des patients hypertendus

Phéochromocytome



- Localisation
  - de la base du crane jusqu'à l'épididyme
    - 2% sus-diaphragmatique
    - 98% sous-diaphragmatique
  - 90% localisation médullosurrénalienne
  - 10% localisation extrasurrénalienne

Phéochromocytome

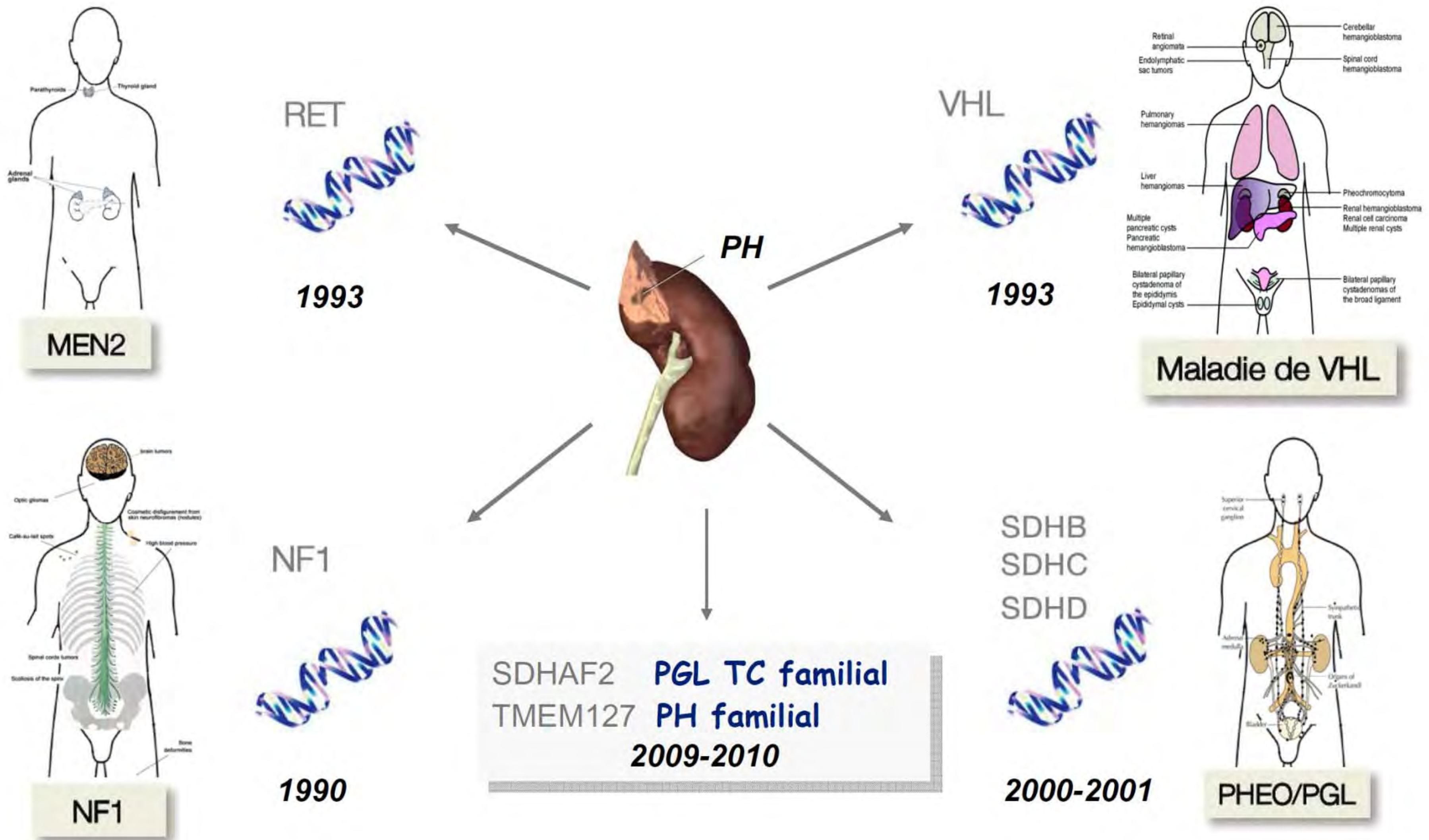
- Sécrétions
  - autonomes mais discontinues
  - dans l'ordre de fréquence: noradrénaline, adrénaline, dopamine

- Diagnostic
  - Peut être suspecté à partir d'une élévation supérieure à 4 nmol/l de noradrénaline et 2 nmol/l d'adrénaline.
  - Un taux élevé d'AD plasmatique associé à un taux normal de NA est en faveur d'un phéochromocytome surrénalien peu étendu,
  - alors qu'une élévation de NA avec AD normale indique plutôt une tumeur extra-surrénalienne.
  - Dosage de la chromogranine A est d'un grand intérêt.

Remarque: la chromogranine A

- La médullosurrénale synthétise et sécrète aussi un grand nombre de neuropeptides retrouvés dans les granules (appellés granines = famille de glycoprotéines acides).
- On parle surtout de la chromogranine A (ChgA).
- La ChgA est riche en AA acides et est capable de se scinder en plusieurs peptides:
- Intérêt clinique de la ChgA:
- C'est un marqueur general des tumeurs neuro-endocrines, on peut le doser.

Dépistage génétique



- Devant tout phéochromocytome, penser à une forme familiale.

Neuroblastome

- Ce sont des tumeurs embryonnaires qui se développent à partir de cellules issues de la crête neurale.
- Les neuroblastomes peuvent siéger à tous les niveaux de l'organisme.
  - La localisation rétropéritonéale est largement prédominante (75 %),
  - la localisation médiastinale postérieure représente 20 % des cas (surtout au 1/3 supérieur).
  - Les autres localisations (pelviennes, cervicales, au niveau des ganglions sympathiques intra-craniens) sont plus rares.
- Ce sont des tumeurs malignes du jeune enfant, apparaissant entre 3 mois et 5 ans.
- Le pronostic est sombre en l'absence de dépistage précoce:
  - Si le traitement est institué avant 1 an, la survie à 3 ans est de 75 %,
  - Si le diagnostic intervient tardivement. après 2 ans, elle tombe à 15 %.

Exploration biochimique du Neuroblastome

- Dans les **neuroblastomes:**
  - c'est la DA qui augmente souvent massivement**.**
  - Dans la plupart des cas le dosage de VMA, HVA, et DA suffit pour confirmer un neuroblastome.
- Il est important d'obtenir un prélèvement sur les urines des 24 heures, tout en sachant que ce type de recueil est difficile à réaliser vu l'âge des malades (inférieur à 2 ans).
- Pour pallier ce problème, les résultats peuvent être exprimés par comparaison à la créatininurie .